



EDITORIAL

Empiric therapy with vancomycin in the neonatal intensive care unit: let's "get smart" globally! ☆,☆☆



Terapia empírica com vancomicina na unidade de terapia intensiva neonatal: vamos "ficar espertos" globalmente!

Pablo J. Sánchez^{a,b,*}, Mohannad Moallem^{a,b}, Joseph B. Cantey^c, Avante Milton^b e Ian C. Michelow^{d,e}

^a Center for Perinatal Research, Division of Neonatology, Columbus, Estados Unidos

^b The Ohio State University College of Medicine, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Estados Unidos

^c Texas A&M Health Science Center College of Medicine, Baylor Scott & White, Temple, Estados Unidos

^d Rhode Island Hospital, Providence, Estados Unidos

^e Alpert Medical School of Brown University, Providence, Estados Unidos

Estafilococos coagulase-negativos (ECN) continuam a ser os organismos mais comuns que causam infecções da corrente sanguínea (ICSs) tardias em neonatos prematuros na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN).^{1–4} Como a grande maioria, se não todos, dos ECN isolados são resistentes a agentes betalactâmicos, incluindo as penicilinas resistentes à penicilinas, e a vancomicina ainda é o medicamento escolhido para infecções comprovadas. Quando os ECN surgiram nos anos 1980 como o patógeno detectado com mais frequência entre neonatos prematuros na UTIN,⁵ muitos neonatologistas e pediatras especialistas em doenças infecciosas, incluindo um dos autores (PJS), recomendaram o uso empírico de vancomicina juntamente com um aminoglicosídeo para a

suspeita de sepse tardia. A base dessa abordagem está em conformidade com o dogma tradicional de doenças infecciosas, no qual se devem abranger os organismos mais comuns como parte da terapia empírica.

Com o surgimento da resistência à vancomicina entre isolados de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM)⁶ e *Enterococcus faecium*⁷ e sua relação conhecida com o uso anterior de vancomicina,⁸ tornou-se imperativa a consideração da saúde pública de nossas UTINs e a diminuição do uso de vancomicina. Surto de *Enterococci* resistentes à vancomicina juntamente com relatos de susceptibilidade reduzida da vancomicina entre ECN resistentes à meticilina na UTIN foram adicionados à situação emergente.^{9–12} Vários estudos na América do Norte e Europa demonstraram que a redução da vancomicina pode ser atingida com segurança e sem alterações na mortalidade, duração da bacteremia ou complicações atribuíveis à sepse tardia.^{13–18} Agora, surgem dados da América Latina que sugerem que essa abordagem também funciona lá!^{19,20} No Brasil, Bentlin et al.²⁰ consultaram os 16 centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais sobre as práticas relacionadas à sepse tardia e o centro com a menor incidência de sepse tardia usou terapia empírica com oxacilina e um aminoglicosídeo.

Neonatologistas estão entre os maiores usuários de vancomicina e muitos desses usos são inadequados.^{2,21–23}

DOIs se referem aos artigos:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.06.001>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.01.008>

☆ Como citar este artigo: Sánchez PJ, Moallem M, Cantey JB, Milton A, Michelow IC. Empiric therapy with vancomycin in the neonatal intensive care unit: let's "get smart" globally! J Pediatr (Rio J). 2016;92:432–5.

☆☆ Ver artigo de Romanelli et al. nas páginas 472–8.

* Autor para correspondência.

E-mail: pablo.sanchez@nationwidechildrens.org (P.J. Sánchez).

Contudo, o maior uso de antibióticos na UTIN é, na verdade, na terapia empírica.²⁴ Portanto, qualquer estratégia para reduzir o uso geral da vancomicina deve visar ao início, e não apenas à interrupção da terapia, quando as culturas não geram um patógeno suscetível apenas à vancomicina. Romanelli et al.¹⁹ devem ser elogiados por buscar essa investigação muito necessária e esse objetivo digno!

Como outros demonstraram antes, Romanelli et al.¹⁹ demonstraram que um indivíduo pode reduzir com segurança o uso empírico de vancomicina em neonatos com peso muito baixo ao nascer (PMBN, peso ao nascer < 1.500 g). Em uma UTIN com alta prevalência de ECN e baixa taxa de doenças por SARM, os autores compararam as infecções associadas aos cuidados de saúde (IACSs) entre neonatos de alto risco (PMBN, presença de um cateter venoso central, uso de ventilação mecânica, cirurgia e tratamento com um agente antimicrobiano) de um período (janeiro de 2011-dezembro de 2012), quando a vancomicina foi usada na terapia empírica de uma possível sepse tardia (> 48 dias), às infecções de um período subsequente (janeiro de 2013-dezembro de 2014), quando a oxacilina era o agente preferido. Sua intenção era comparar a bacteriologia das IACSs que ocorreram durante os dois períodos e, mais importante, medir esses resultados de segurança como mortalidade. Dentre os 1.229 neonatos inscritos para participar durante o período do estudo, 367 (30%) apresentaram 538 episódios de IACS e o número total de IACSs foi reduzido de forma significativa durante o período do tratamento com oxacilina. Também de forma inesperada e possivelmente devido a um efeito de Hawthorne, houve uma redução significativa nas IACSs devido ao *S. aureus*, com todos os isolados, exceto um, suscetíveis à metilicina (durante o período do tratamento empírico com oxacilina). Houve um aumento concomitante nas IACSs devido aos ECN durante o período de oxacilina, por isso não é inesperado que a duração do tratamento com oxacilina tenha apresentado redução durante o segundo período (tempo mediano, 11,5 para seis dias), ao passo que o uso de vancomicina aumentou de uma mediana de oito para nove dias. Infelizmente, os autores não forneceram os dias de terapia por 1.000 pacientes-dia para oxacilina e vancomicina a fim de documentar seu uso real e o efeito que a mudança na diretriz causou no uso em geral. Também não forneceram informações sobre o manejo real desses neonatos – quantas hemoculturas foram feitas? A prática de se obterem duas hemoculturas de diferentes locais ajuda a distinguir o patógeno do contaminante, pois o isolamento dos ECN a partir de apenas uma das duas hemoculturas deveria ser considerado contaminação e não ser tratado com uma terapia prolongada de vancomicina. Ademais, se uma hemocultura resultou em ECN, foi feita uma cultura de repetição antes de mudar para a vancomicina? Os ECN resistentes à metilicina, isolados a partir de uma única hemocultura em um neonato que recebeu a terapia empírica de oxacilina, deveriam ser considerados um contaminante se uma hemocultura de repetição antes de mudar para vancomicina for estéril. Essas práticas podem levar a maior redução no uso da vancomicina em UTINs. Por fim, os autores não informam o que foi usado para a cobertura empírica de suspeita de infecção Gram-negativa. Sabe-se que essa cobertura pode afetar significativamente os tipos de microrganismos responsáveis pela sepse neonatal e seus padrões de resistência antibiótica.¹⁶

Os autores também não relatam alteração em ICSs devido a fungos ou organismos Gram-negativos.¹⁹ Esse achado é importante considerando o aumento em ICSs Gram-negativas em muitas UTINs nos Estados Unidos – infecções que tendem a ser mais virulentas²⁵ e mais resistentes à terapia antimicrobiana habitual. É importante destacar que estudos anteriores, um com crianças²⁶ e outros no ambiente da UTIN,²⁷⁻²⁹ associaram a exposição anterior à vancomicina ao desenvolvimento posterior de ICSs Gram-negativas. Pode ser que, nesse relatório,¹⁹ o tamanho da amostra tenha sido insuficiente para estabelecer essa associação.

É importante destacar ainda, conforme visto em outros estudos,^{15,17,30} que os autores¹⁹ não encontraram variação das taxas de mortalidade e dos casos de fatalidade entre os dois períodos. Além disso, não houve diferença significativa no número de infecções da corrente sanguínea associadas a cateter venoso central, pneumonia associada ao ventilador ou infecções do trato urinário associadas ao cateter entre os dois períodos.

As ICSs causadas por ECN em neonatos prematuros são associadas à morbidez substancial de curto prazo, bem como ao comprometimento do desenvolvimento neurológico de longo prazo.³¹ Contudo, não são associadas ao aumento da mortalidade e, na verdade, as ICSs por ECN têm significativamente menos mortalidade do que aquelas devido a patógenos bacterianos.³² Ademais, os neonatos prematuros com bacteremia por ECN têm taxas de mortalidade semelhantes às aquelas observadas entre neonatos prematuros não infectados.² Com a melhoria nas técnicas de hemocultura que proporcionam resultados de culturas a cada 10 minutos, aproximadamente, o neonatologista pode tratar neonatos empiricamente com oxacilina/naftilina com segurança até que a hemocultura do neonato apresente cocos Gram-positivos da espécie *Staphylococcus*, momento em que uma mudança para a terapia de vancomicina é prudente. Mais de 80% das hemoculturas que contêm isolados de ECN são positivas após 24 horas de incubação e praticamente todas o são depois de 36 a 48 horas. Ademais, como a maioria dos casos de sepse descartados é negativa de cultura e os antibióticos não são mantidos por mais de 48 horas, o uso de um regime empírico sem vancomicina significa que muitos neonatos nunca são expostos a esse agente – uma meta importante nesta era de resistência antimicrobiana difundida! Mais usos de rotina de tecnologias como Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz Tempo de Voo (MALDI-TOF) e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para a determinação do gene *mecA* que confere resistência à metilicina poderiam ajudar a identificar esses organismos e seus padrões de resistência antecipadamente e evitar, posteriormente, a necessidade de terapia empírica com vancomicina. Entretanto, uma grande ressalva da diretriz de redução da vancomicina deve ser o conhecimento da colonização de neonatos por SARM na UTIN em comunidades com alta prevalência de colonização/doença por SARM. O neonato colonizado por SARM deve receber terapia intensiva com vancomicina, pois a morbidez e a mortalidade devido ao SARM podem ser substanciais.³³

Concluindo, Romanelli et al.¹⁹ devem ser reconhecidos por sua assistência à gestão de antimicrobianos em suas UTINs. Seus esforços, bem como aqueles de outras pessoas que apoiam as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa),³⁴ devem incentivar outras UTINs

da América Latina a alterar seus hábitos de prescrição, para minimizar, assim, o surgimento da resistência a antimicrobianos. Contudo, a terapia antibiótica empírica adequada é apenas o começo – a próxima fronteira deve ser a duração da terapia antimicrobiana, pois sabe-se que a terapia antibiótica prolongada em neonatos prematuros de alto risco está associada a alterações no microbioma e resulta em enterocolite necrosante, sepse tardia, displasia broncopulmonar, candidíase invasiva e até óbito. No que diz respeito ao ECN, a curta duração da terapia, de três a cinco dias, pode ser suficiente.^{35,36} Nesse ínterim, o uso prudente da vancomicina¹ deve continuar a ser um imperativo de saúde pública global em nossas UTIs.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

- Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Get Smart: know when antibiotics work. [acessado em 26 de abril de 2016]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/getsmart/>
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285–91.
- Jean-Baptiste N, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M, Fowler VG Jr, Laughon M, Clark RH, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:679–86.
- de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr*. 2014;60:415–21.
- Anday EK, Talbot GH. Coagulase-negative *Staphylococcus* bacteremia – A rising threat in the newborn infant. *Ann Clin Lab Sci*. 1985;15:246–51.
- Walters MS, Eggers P, Albrecht V, Travis T, Lonsway D, Hovan G, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* – Delaware, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1056.
- Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet*. 1993;342:76–9.
- Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, Herrington JA, Gianakis DG, Thurberg BE, et al. Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol*. 1993;31:1280–5.
- Iosifidis E, Evdoridou I, Agakidou E, Chochliourou E, Protonotariou E, Karakoula K, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* outbreak in a neonatal intensive care unit: epidemiology, molecular analysis, and risk factors. *Am J Infect Control*. 2013;41:857–61.
- Pusch T, Kemp D, Trevino S, Button T, Sanchez P, Gander R, et al. Controlling outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* among infants caused by an endemic strain in adult inpatients. *Am J Infect Control*. 2013;41:51–6.
- Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, Tellini C, Bes M, Grando J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS One*. 2012;7:e31548.
- Biavasco F, Vignaroli C, Varaldo PE. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:403–17.
- Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:273–8.
- Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. A seven-year survey of management of coagulase-negative staphylococcal sepsis in the neonatal intensive care unit: vancomycin may not be necessary as empiric therapy. *Neonatology*. 2011;100:180–5.
- Krediet TG, Jones ME, Gerards LJ, Fleer A. Clinical outcome of cephalothin versus vancomycin therapy in the treatment of coagulase-negative staphylococcal septicemia in neonates: relation to methicillin resistance and mec A gene carriage of blood isolates. *Pediatrics*. 1999;103:E29.
- de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet*. 2000;355:973–8.
- Lawrence SL, Roth V, Slinger R, Teye B, Gaboury I, Lemyre B. Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit and the impact upon outcome of coagulase negative staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005;5:49.
- Sánchez PJ. Bacterial and fungal infections in the neonate: current diagnosis and therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2004;549:97–103.
- Romanelli RM, Anchieta LM, Bueno E, Silva AC, de Jesus LA, Rosado V, et al. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:472–8.
- Bentlin MR, Rugolo LM, Ferrari LS. Brazilian Neonatal Research Network (Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais). Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:168–74.
- Keyserling HL, Sinkowitz-Cochran RL, Harris JM 2nd, Levine GL, Siegel JD, Stover BH, et al. Vancomycin use in hospitalized pediatric patients. *Pediatrics*. 2003;112:e104–11.
- Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:1047–51.
- Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK Jr, Smith PB, et al. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2014;31:811–21.
- Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:267–72.
- Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988–1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics*. 2000;106:1387–90.
- Van Houten MA, Uiterwaal CS, Heesen GJ, Arends JP, Kimpfen JL. Does the empiric use of vancomycin in pediatrics increase the risk for Gram-negative bacteremia? *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:171–7.
- Smith A, Saiman L, Zhou J, Della-Latta P, Jia H, Graham PL 3rd. Concordance of gastrointestinal tract colonization and subsequent bloodstream infections with Gram-negative bacilli in very low birth weight infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:831–5.
- Somily AM, Alsubaie SS, BinSaeed AA, Torchyan AA, Alzamil FA, Al-Aska AI, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the neonatal intensive care unit: does vancomycin play a role? *Am J Infect Control*. 2014;42:277–82.
- Ofek-Shlomai N, Benenson S, Ergaz Z, Peleg O, Braunstein R, Bar-Oz B. Gastrointestinal colonization with ESBL-producing *Klebsiella* in preterm babies – Is vancomycin to blame? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:567–70.

30. Ericson JE, Thaden J, Cross HR, Clark RH, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr, et al. No survival benefit with empirical vancomycin therapy for coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:371–5.
31. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292:2357–65.
32. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol*. 2004;24:175–80.
33. Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ, Bell EF, Sánchez PJ, Shankaran S, et al. Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129:e914–22.
34. Pinto MC, Bueno AC, Vieira AA. Implementation of a protocol proposed by the Brazilian National Health Surveillance Agency for antibiotic use in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:450–5.
35. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? *Neonatology*. 2012;101:101–5.
36. Linder N, Lubin D, Hernandez A, Amit L, Ashkenazi S. Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative *Staphylococcus sepsis* in very low birth weight infants. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:58–64.